

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N°

194

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Henri DAMADE

LA VACCINOTHÉRAPIE PAR VOIE BUCCALE

SON APPLICATION

AU TRAITEMENT DE LA FURONCULOSE DE L'ENFANT

Président : M. CHAUFFARD, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1922

104

194

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

401



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551419_0031

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Henri DAMADE

LA VACCINOTHÉRAPIE
PAR VOIE BUCCALE

SON APPLICATION

AU TRAITEMENT DE LA FURONCULOSE DE L'ENFANT



Président : M. CHAUFFARD, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 45

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène.	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale	GOSSET
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LELORIER	RETIERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBOULLET	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUI LEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAUFFARD

Qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. GIRARD

Chef du Laboratoire de l'Hôpital des Enfants-Malades

LA VACCINOTHÉRAPIE

PAR VOIE BUCCALE

Son application au Traitement de la Furunculose de l'enfant

INTRODUCTION

Mettre artificiellement l'organisme dans un état comparable à celui où il se trouverait s'il s'était guéri de l'atteinte spontanée d'une maladie déterminée, tel est l'objet de la vaccination.

Le problème est donc d'introduire le parasite ou certains de ses produits de telle sorte que l'organisme développe l'effort utile sans être trop gravement éprouvé.

La voie d'introduction la plus fréquemment employée est la voie sous-cutanée : elle présente l'avantage de permettre l'appréciation exacte de la quantité de vaccin qui agit sur l'organisme, mais offre un certain nombre d'inconvénients, qui n'ont peut-être pas tous la même importance et que l'on doit cependant considérer.

Sans insister sur les fautes d'asepsie qui peuvent à la suite de l'injection de vaccin déterminer des lymphangites ou des abcès locaux, ni sur la pusillanimité de certains sujets ou la résistance de certains autres qui ont conservé un mauvais souvenir de la vaccination antityphique, il est nécessaire de souli-

gner plus particulièrement les réactions que la vaccination hypodermique peut entraîner.

Trois variétés de réactions peuvent se manifester après les premières injections :

1° *Une réaction locale*, qui apparaît au bout de quelques heures au niveau de la piqûre, sous l'aspect d'une zone rouge, tendue, douloureuse, souvent véritable tuméfaction, accompagnée d'adénite, qui peut produire une impotence fonctionnelle plus ou moins sérieuse.

2° *Une réaction générale* : fièvre, courbature, céphalée, insomnie et parfois vomissements.

Une faible albuminurie est fréquente, mais passagère, à la suite des injections antityphiques.

3° *Une réaction focale* : les symptômes de la maladie semblent présenter une légère récrudescence : la diarrhée de l'entéritique s'accroît, la crise de l'asthmatique se déclanche... mais toutes ces manifestations, le plus souvent, ne durent guère plus de vingt-quatre à quarante-huit heures.

S'il est bon en matière de vaccinothérapie de les observer, de les provoquer même, il convient de remarquer qu'elles peuvent n'être pas sans inconvénient chez certains malades quelque peu débiles : les cardiaques sont exposés au collapsus, les rénaux à l'albuminurie et à l'urémie, l'hépatique à l'insuffisance du foie, le paludéen à une reprise de ses accès, le tuberculeux latent à une poussée de la maladie, le syphilitique à la réapparition de nouveaux accidents.

Certains sujets prédisposés, rares heureusement, sont menacés de phénomènes de shock vaccinal plus ou moins alarmants : nausées, chute brusque de la tension artérielle, pouls rapide et petit, pâleur, ligne blanche abdominale. Tout cet ensemble inquiétant, qui réalise le tableau d'une insuffisance surrénale

aiguë, s'améliore rapidement, d'ailleurs, sous l'action énergétique de l'adrénaline (1).

Il faut donc recourir à un autre mode d'introduction du vaccin si l'on veut pouvoir étendre la méthode à toutes les catégories de malades et si l'on veut vaincre, chez l'enfant surtout, l'appréhension que causerait une piqûre (2).

Ce mode d'introduction est la voie buccale.

Les considérations qui précèdent ne constituent pas une condamnation de la vaccination hypodermique. Il faut en effet reconnaître qu'elle a rendu et qu'elle rendra encore d'inappréciables services.

Cependant les inconvénients en sont parfois si manifestes, qu'il était légitime de les souligner et de proposer un moyen moins brutal d'effectuer une immunisation tout aussi efficace de l'organisme, sans avoir à craindre la production de semblables désordres.

Nombreuses ont été les tentatives poursuivies par la voie digestive. Elles ont mis en relief le fait que la vaccination par la bouche ou le rectum ne fait pas

1. Les injections intra-veineuses de vaccin sont, de même, susceptibles de provoquer des accidents qu'il faut attribuer à l'apport brusque d'une grande quantité de poisons microbiens et déterminent un ensemble de phénomènes impressionnants : le pouls est violent et rapide, la respiration accélérée, les lèvres et les extrémités sont cyanosées. Des troubles analogues aux réactions sériques peuvent aussi survenir, peu fréquemment toutefois.

2. L'obligation légale de procéder à une vaccination générale, mesure pourtant souhaitable, dans le but de réaliser la prophylaxie de la typhoïde serait à coup sûr inopérante car la population n'admettrait pas que des accidents certains soient provoqués afin d'éviter une atteinte problématique de la maladie.

Il suffit de remarquer combien sont nombreuses déjà les personnes qui tentent de se soustraire à la vaccination jennérienne, cependant bien anodine si on la compare à la vaccination antityphique, pour être convaincu qu'aucune [contrainte de la loi ne saurait être efficace.

violence à l'organisme et ne saurait par suite provoquer de sa part aucune réaction fâcheuse.

Il est possible dès lors de l'effectuer à doses massives et de procéder à une administration prolongée, sans que s'ensuive pourtant la nécessité d'une surveillance attentive et constante : la présence du médecin n'est pas indispensable et aucune instrumentation ou précaution particulière n'est nécessaire.

Le grand intérêt de ce mode de vaccination résulte surtout de ce qu'il permet, en l'absence de tout shock, de traiter d'une part, les états infectieux aigus ou chroniques et les insuffisances organiques, d'autre part les enfants, les vieillards, tous ceux dont l'organisme réagit péniblement.

L'utilisation de cette méthode thérapeutique, qui ne connaît donc pas de contre-indications, sera envisagée dans ce travail dans la furonculose de l'enfant, et plus particulièrement de l'enfant en bas âge, le nourrisson.

Dans un premier chapitre seront exposés les expériences fondamentales et les principes sur lesquels a été fondée la vaccinothérapie par voie buccale.

Le mécanisme par lequel agit cette vaccination sera envisagé dans un second chapitre, ainsi que la manière dont l'organisme s'immunise lorsqu'on le vaccine par cette voie.

Enfin les applications de la méthode à la vaccination anti-staphylococcique et plus précisément au traitement de la furonculose chez l'enfant et le nourrisson, feront l'objet d'un troisième chapitre.

Qu'il me soit permis de remercier ici, de ses bienveillantes indications, M. le Dr L. Girard, chef de laboratoire des Enfants-Malades, qui m'a procuré les éléments de ce travail.

I

LA VACCINATION PAR LA VOIE BUCCALE

FONDEMENTS ET EXPÉRIMENTATIONS DE LA MÉTHODE

Pour plus de clarté et afin d'éviter toute confusion dans l'exposé des recherches qui se sont donné pour but de mettre en lumière la possibilité de vacciner par la voie buccale, il semble préférable de les grouper sans tenir compte de leur ordre chronologique. Seules seront retenues celles qui par leurs résultats auront pu sur des bases solides contribuer à établir cette possibilité.

Il ne faut donc pas s'attendre ici à un historique complet de tous les travaux entrepris sur la question.

Les tentatives de vaccination par voie buccale seront classées d'après la nature des maladies qu'elles concernent.

L'introduction de germes microbiens dans les voies digestives a été utilisée depuis longtemps déjà, dans un but thérapeutique, assez différent, toutefois, par la conception du mécanisme qu'on prétendait mettre en œuvre, de celui que nous envisageons.

L'effet recherché alors ne consistait pas dans une action spécifique de ce procédé à l'égard d'un germe donné.

Parmi les auteurs qui ont poursuivi des essais systématiques à ce sujet, Escherich l'un des premiers,

en 1887, a introduit dans le tube digestif des microbes qui produisent des réactions acides. Il espérait de cette façon arrêter les fermentations de l'intestin que favorisait, à son avis, l'alcalinité de ce dernier.

D'autres chercheurs ont également poussé leurs investigations dans le même sens, sans y apporter l'intention précise d'en dégager une méthode de vaccination.

L'usage des laits fermentés, tels que le kéfir, dans l'alimentation, constitue, par ailleurs, une véritable bactériothérapie. De nombreuses populations réalisent, en Orient surtout, cette médication, qui pour être inconsciente des agents qu'elle utilise, n'en est pas moins un procédé fort efficace de lutte contre les affections intestinales accompagnées de fermentations.

De nos jours la thérapeutique s'est emparée de ces préparations et les a utilisées d'une façon plus méthodique sous l'impulsion de Metchnikoff.

Afin de manier avec plus de précision et de sûreté le principe actif de ces produits, différents ferments figurés en ont été isolés et Tissier, dès 1905, a recommandé vivement leur emploi. Leur efficacité a été attribuée à l'action antiseptique de l'acide lactique dont ils provoquent la formation.

Cependant il semble bien que leur influence ne réside pas tout entière dans ce seul fait.

« Le traitement de ces troubles, dit Danysz à propos de certaines affections gastro-intestinales, par le microbe du lait caillé ou par la bactériothérapie, a donné souvent de bons résultats, mais on a constaté, que tout en guérissant la maladie, on ne modifiait pas la flore intestinale. »

Les traitements par le bacille bulgare ou par les microbes intestinaux se sont donc montrés efficaces,

malgré que le mode d'action n'ait pas été celui que la théorie avait prévu. »

A l'aide de levures diverses, quelques auteurs ont, en se basant sur des propriétés analogues, tenté de traiter les diarrhées aiguës et chroniques ainsi que la furonculose.

Par ailleurs des travaux d'un genre différent ont été entrepris pour élucider l'action sur l'organisme des toxines microbiennes, animales ou végétales administrées par la voie digestive.

Mais ces recherches n'ont pas eu pour but de révéler un procédé nouveau de vaccination. Il ne paraît donc pas nécessaire d'insister plus longtemps sur ces questions qui appartiennent à un domaine différent bien que voisin.

La vaccination buccale dans les affections des voies digestives

Les premières tentatives de *vaccination par voie buccale* ont été entreprises dans les *affections à localisation intestinale* : dans le *choléra*, dans la *fièvre typhoïde*, dans la *dysenterie nostras*.

a) **Choléra.** — Au cours d'une série d'études sur le choléra, Metchnikoff, en 1893 et 1894, avait remarqué avec surprise que l'ingestion de vibrions cholériques vivants ne paraissait pas provoquer d'accidents. A la suite d'essais tentés sur lui-même et sur d'autres personnes, qui s'étaient mises à sa disposition, il avait cru possible d'affirmer que l'ingestion d'une culture âgée et vivante de ce microbe immunise contre l'action diarrhéique de jeune culture du même germe absorbée postérieurement, et il

concluait en ce qui concerne le choléra « *que la vaccination de l'homme par voie digestive est beaucoup plus efficace que celle faite par voie hypodermique* ». Mais ayant repris ces recherches, restées infructueuses cette fois, il s'arrêta l'année suivante à une opinion moins favorable.

Après ingestion de cultures de vibrions cholériques, Klemperer remarquait en 1892 que le sérum de son propre sang était susceptible de protéger préventivement des animaux inoculés à l'aide de microbes virulents et il mettait en évidence de cette manière le pouvoir antitoxique de son sérum, après avoir réalisé chez lui-même une véritable vaccination par la voie buccale.

Un certain nombre d'expériences analogues à celle de Metchnikoff ont été poursuivies de différents côtés à la même époque. C'est ainsi qu'Hasterlick procédait à des essais superposables, ingérant des cultures cholériques vivantes, il paraissait en obtenir de bons résultats, et, que d'autre part, Savtchenko et Zabolotny utilisaient le même agent pathogène tué par la chaleur, d'une manière heureuse, semble-t-il.

Chez le lapin, Wakulenko constate en 1903 l'augmentation du taux d'agglutination, après ingestion de vibrions de Koch et de bacilles d'Eberth tués par le même procédé.

b) **Fièvre typhoïde.** — La typhoïde et les paratyphoïdes sont certainement celles des maladies infectieuses à déterminations intestinales qui ont provoqué les essais les plus nombreux et les plus convaincants.

Après une période d'hésitations et de tâtonnements, les premiers résultats intéressants qui sem-

blent avoir été obtenus de ce côté sont ceux de Brückner sur des souris qu'il est parvenu à immuniser d'une façon effective.

Mais c'est surtout à Courmont et Rochaix que revient le mérite d'avoir attiré l'attention sur la vaccinothérapie empruntant la voie digestive. Ils ont prouvé, par une série de travaux, l'efficacité et l'innocuité de cette thérapeutique. Leurs investigations, chez l'homme et les animaux, ont démontré la valeur préventive de la vaccination réalisée en administrant sous forme de lavements le bacille d'Eberth.

Chez des animaux qui avaient absorbé au moyen de capsules glutinisées des bacilles d'Eberth, des bacilles paratyphiques A et B ainsi que des colibacilles tués, desséchés et mélangés, Lumière et Chevrotier ont obtenu, en 1914, une immunisation prolongée.

Au nombre des premières tentatives faites dans le but de réaliser l'application de ces résultats à l'homme, sur une grande échelle et d'une façon collective, celles qui ont été effectuées par Vaillant à Fismes, et qui ont été mentionnées par Lumière, semblent fort probantes.

L'efficacité de cette thérapeutique fut démontrée, en 1914, peu de temps après l'administration du vaccin, au moment où des troupes allemandes venant occuper la région, celles-ci furent atteintes par une importante épidémie de typhoïde.

L'excellent état sanitaire de la population indigène, qui contrastait avec celui des envahisseurs, prouvait d'une manière aussi frappante qu'une épreuve de laboratoire, la valeur préventive de la méthode employée, et cela d'autant mieux que la typhoïde sévissait jusqu'alors à l'état endémique, depuis une cinquantaine d'années, dans la localité.

L'arrêt d'une épidémie sérieuse de la même maladie, qui frappait des prisonniers de guerre, a été constaté en 1915 par Dubarry, à la suite de plusieurs distributions de vaccin dont il surveillait l'emploi.

De multiples confirmations de ces excellents résultats, fournies par un certain nombre de médecins français ou étrangers de différentes régions, sont relevées par Georgel et par Molinéry entre autres, prouvant ainsi qu'il ne s'agit pas seulement d'heureuses exceptions.

C'est surtout depuis la guerre que l'étude de la question a considérablement progressé, grâce aux recherches de Besredka qui s'est plus particulièrement attaqué au bacille paratyphique B au cours de ses essais. Il en sera question plus loin.

Les améliorations obtenues au moyen de la vaccination par la voie digestive, dans le traitement curatif de 150 cas de fièvre typhoïde confirmée, ont été rapportées par Fournier et Schwartz en 1920 :

« Quelle qu'ait été la forme revêtue par la maladie, disent-ils, quelque élevé qu'ait été le degré d'intensité ou de gravité de l'affection, il est peu de cas où nous n'ayions pu constater à un titre quelconque une action favorable du traitement par l'ingestion de vaccin, si toutefois nous mettons à part ceux où existaient déjà des complications graves par elles-mêmes. »

Afin d'éviter toute erreur d'interprétation, les malades ne subissaient aucun autre traitement, à l'exception, bien entendu, des petits soins d'hygiène.

Des résultats comparables ont été obtenus par Le Blaye.

Il est donc possible de souligner immédiatement le fait que la vaccination par la voie buccale est

réalisable, non seulement à titre préventif, mais aussi dans le traitement curatif d'une maladie en évolution, sur la marche de laquelle son influence se manifeste de la façon la plus encourageante.

c) **Dysenterie nostras.** — En 1908 Dopter a démontré que des souris après avoir absorbé, pendant plusieurs jours consécutifs, des bacilles dysentériques tués et desséchés, résistent à des doses mortelles de bacilles virulents introduits sous la peau, et s'immunisent d'une façon prolongée tandis que les témoins succombent rapidement.

Chez le lapin Besredka a obtenu les mêmes résultats au moyen de bacilles de Shiga tués par la chaleur.

La vaccination par la voie buccale contre la dysenterie a été expérimentalement réalisée chez l'homme par Nicolle et Conseil.

D'autre part, d'Hérelle, se basant sur des considérations nouvelles, a réussi des cures remarquables chez des enfants atteints de dysenterie bacillaire. Mais le principe du traitement institué par celui-ci diffère entièrement de la thérapeutique qui recherche une immunisation active de l'organisme.

d) **Entérites et maladies d'origine intestinale.** — Contre les affections gastro-intestinales chroniques et certaines autres manifestations pathologiques, sur lesquelles influe l'état de l'intestin, Danysz a préconisé l'ingestion d'un mélange de microbes intestinaux tués dont l'effet paraît indéniable.

Lorsque le coli-bacille est la cause de certains phénomènes infectieux, il semble particulièrement indiqué d'aller l'atteindre d'une manière directe dans

l'intestin, où il prolifère abondamment et se dissémine continuellement dans l'organisme (syndrome entéro-rénal de Heitz-Boyer). De la sorte celui-ci se trouve à l'abri de réensemencements ultérieurs qui éternisent la maladie.

Dans sa thèse Henri Vincent a démontré la possibilité d'agir ainsi, et avec succès, contre les pyélonéphrites de la gestation.

La vaccination par la voie buccale en dehors des affections digestives

La vaccination par la voie digestive n'est pas limitée aux maladies qui précèdent et des essais ont été multipliés de divers côtés pour en étendre les indications. Si, souvent, des succès remarquables ont pu être obtenus, il faut reconnaître que les mêmes succès n'ont pas toujours couronné les efforts des chercheurs.

a) **Tuberculose.** — La démonstration a été faite par Calmette et Guérin que l'ingestion par la bête bovine d'une petite quantité de bacilles tuberculeux vivants provoquait une infection des ganglions mésentériques et conférait un certain degré d'immunité contre des réinfections ultérieures éloignées. Par contre, des ingestions successives de bacilles de Koch favorisent l'emprise de la maladie sur l'organisme tout entier. Chez l'homme les choses se passent vraisemblablement d'une manière analogue :

« Il semble évident, disent-ils au sujet de tuberculeux chroniques qui paraissent résister à l'extension de leurs lésions bacillaires, que ces anciens malades, enfants ou adultes, se sont vaccinés grâce

à ce qu'avant d'être exposés à de nouvelles contagions ils ont eu le temps de guérir de leur première atteinte. Ils se sont trouvés dans des conditions identiques à celles de nos veaux qui ont ingéré une seule fois du bacille de Koch. »

Dans le cas particulier de la tuberculose, il semble que cet état d'immunité partielle soit étroitement lié à la présence de bacilles *vivants* dans l'organisme. Ceux-ci, du moins chez un animal qui se défend bien contre l'infection, sont éliminés peu à peu par les voies biliaires et la muqueuse intestinale elle-même. La protection de cet organisme cesserait lorsqu'ils en ont complètement disparu, et c'est un point sur lequel Calmette et Guérin, notamment, ont beaucoup insisté.

b) **Peste.** — En 1901 Mercatelli est parvenu à immuniser des cobayes contre le bacille de Yersin, après ingestion de microbes pesteux tués par la chaleur.

Plus récemment Fornario en 1908 a pu avec le même germe obtenir chez des lapins et des cobayes une déviation du complément et déceler, cinq mois plus tard encore, des anticorps spécifiques dans leur sérum.

c) **Variole et vaccine.** — A la suite de tentatives de vaccination contre la variole, par ingestion de vaccin jennérien, Teissier, Duvoir et Gastinel constatent en 1912 chez le lapin, que l'immunisation se réalise bien de cette manière, mais tardivement, à l'aide de doses élevées, et après une phase négative accentuée.

d) **Diphtérie.** — La protection contre le bacille

diphthérique a été l'objet en 1908 des recherches de Breton et Petit, qui ont abouti à des résultats satisfaisants, en utilisant comme antigène un microbe de virulence artificiellement atténuée.

e) **Blennorragie.** — La blennorragie a été influencée d'une façon heureuse mais inconstante par le vaccin buccal antigonococcique dont Lumière et Vigne ont noté les bons effets.

f) **Suppurations.** — Il n'est pas jusqu'aux suppurations qui ne puissent être améliorées ainsi. Les animaux réalisent spontanément un traitement bactériothérapique en léchant le pus et la sérosité de leurs blessures.

Sur cette remarque Duncan a proposé de faire ingérer aux porteurs de plaies les sérosités purulentes qui en proviennent, affirmant qu'il a parfois obtenu des résultats remarquables grâce à ce procédé.

g) **Bacille pyocyanique et staphylocoque.** — Au cours de leurs recherches sur la typhoïde, Courmont et Rochaix ont entrepris également des essais sur le bacille pyocyanique et le staphylocoque doré. Ils sont parvenus à établir contre ces derniers l'immunisation des animaux qu'ils ont traités.

h) **Fièvre de Malte.** — Chez l'homme, Nicolle et Conseil ont réalisé, par la voie buccale, la vaccination préventive contre la fièvre méditerranéenne, en administrant à leurs sujets, volontairement disposés à subir cette épreuve, de fortes doses de vaccin.

L'ensemble de toutes ces recherches constitue donc

un faisceau de preuves convaincantes qui font très nettement ressortir la réalité d'une action thérapeutique au moyen de la vaccination par voie digestive.

Les expériences dont les résultats ont été négatifs, ainsi que les considérations invoquées pour mettre en doute le pouvoir préventif ou curatif de ce procédé ne sauraient donc prévaloir contre un groupe aussi compacts de faits positifs.

II

UN MÉCANISME DE LA VACCINATION PAR VOIE DIGESTIVE

Il est prouvé que les vaccins tués conservent leur pouvoir antigénique. Si toutefois celui-ci diminue quelque peu, du moins est-il certain qu'il persiste, ainsi qu'en témoignent les essais concluants réalisés à l'aide de microbes morts.

Quoi qu'il en soit, dans la vaccination buccale, la diminution d'activité de l'antigène est compensée par l'augmentation de la dose administrée.

Comment agit le vaccin ingéré ?

Par quel mécanisme immunise-t-il l'organisme ?

Un certain nombre d'opinions sont à retenir sur ce point.

Il a été affirmé que les sucs gastriques et intestinaux exerçaient une action destructrice à l'égard des corps microbiens ingérés, et que l'antigène disparaissant, aucune vaccination ne saurait, par suite, intervenir dans ces conditions.

Depuis longtemps déjà, Vincent soutenait cette vue qui est loin d'être confirmée par les recherches récentes.

En effet, Mauté a établi des vaccins en solubilisant les germes qu'il a utilisés au moyen de lessive de soude au 1/10, exactement neutralisée par de

l'acide chlorhydrique, auquel est ajouté 0,5 o/o d'acide phénique afin d'éviter toute souillure. Il a réalisé ainsi des produits très actifs :

« On peut, affirme-t-il, modifier très fortement la structure primitive des microbes, sans détruire leurs propriétés antigéniques. »

Ce fait est démontré par les résultats fort satisfaisants obtenus au moyen de ces préparations, administrées d'ailleurs en injections sous-cutanées.

Les vaccins détoxiqués de Thomson, également, se préparent par solubilisation préalable des corps microbiens. L'emploi de procédés analogues a été aussi préconisé par d'autres auteurs.

Par ailleurs, Froin a tenté de prouver que l'action antigénique ne devait pas être attribuée aux microbes eux-mêmes, mais aux *produits de leur lyse*.

Les recherches de Richet et de Tchitchkine, entre autres, confirment que l'introduction dans les voies digestives d'éléments non figurés tels que des toxines d'origines diverses, végétale ou animale, et même plus simplement l'ingestion de protéines alimentaires semblables au jus de viande, sont capables de provoquer des modifications de la formule sanguine et des réactions humorales spécifiques.

De sorte qu'une action des sucs digestifs, acides ou alcalins, sur l'intégrité des microbes administrés, serait-elle démontrée qu'il n'y aurait pas lieu de s'y attarder.

Éliminer les causes de perturbations attribuables aux sécrétions gastro-intestinales, si cela devenait nécessaire, serait d'ailleurs chose aisément réalisable : il suffit d'une présentation spéciale du vaccin, enrobé dans des capsules glutinisées, tels les entéro-vaccins de Lumière qui ont prouvé leur activité au cours de nombreux essais sur l'homme.

Il serait d'autre part possible de recourir à une voie détournée qui supprime encore plus sûrement tout risque de contact avec les sucs digestifs, en administrant le vaccin sous forme de lavements, selon le procédé de Courmont et Rochaix.

Il n'existe donc pas d'objections à retenir en ce qui concerne l'action inhibitrice des sécrétions gastro-intestinales à l'égard du vaccin, d'autant plus que si cette action se manifestait réellement, rien ne serait plus facile que de la déjouer.

Non seulement les sucs digestifs ne suffiraient pas à neutraliser le pouvoir antigénique attaché aux corps microbiens, même si ceux-ci se trouvaient dissouts, mais encore est-il possible de démontrer que l'antigène ne subit pas cette modification.

Les microbes ingérés sont absorbés par les lymphatiques de la muqueuse intestinale et se retrouvent dans les ganglions mésentériques. Ils y constituent un véritable vaccin permanent entreposé, une réserve d'antigène dans laquelle l'organisme peut puiser sans cesse pour entretenir son immunité acquise. Cependant, cette réserve ne persiste pas indéfiniment, ce qui a lieu dans la tuberculose. Avec elle disparaît l'état d'immunité péniblement obtenu.

Déjà, Renault en 1851 avait signalé la pénétration du contagion morveux à travers les parois digestives, et après lui, Nocard a démontré les localisations pulmonaires qui en résultaient.

Plus tard, Cantacugène et Riegler ont réussi à prouver que l'intestin absorbait vraiment les cadavres microbiens. Ils ont mis en évidence la pénétration des bacilles morveux tués et ingérés à travers les espaces intercellulaires de l'épithélium des voies digestives,

sans aucune intervention leucocytaire. Ils ont constaté qu'ils se trouvaient ensuite arrêtés, soit dans le filtre constitué par les ganglions lymphatiques, soit, plus loin, dans les poumons.

Le bacille de Koch a été retrouvé dans des conditions comparables par Calmette, Guérin et Breton ainsi que Vallée, chez le cobaye et les bovidés.

L'émigration des corps microbiens à travers les parois du tube digestif constitue un cas particulier d'une règle plus générale qui s'applique, en outre, à des substances parfaitement inertes..

Les observations de Calmette et de ses collaborateurs ont établi que des poudres colorées introduites dans les voies digestives sont absorbées par la muqueuse et transportées jusqu'aux poumons.

C'est vraisemblablement de cette façon que se réalisent les diverses pneumokonioses, telle l'anthracose pulmonaire des mineurs qui déglutissent d'importantes quantités de poussières de charbon, bien plus que par le passage à travers les voies respiratoires, qui pourrait paraître, pourtant, plus évident et plus direct.

La pénétration des microbes et leur transport dans les poumons semble donc relever d'un processus physiologique assez constant au niveau de la muqueuse intestinale à l'égard des fines particules matérielles, quelle qu'en soit la nature.

L'absence de modifications humorales appréciables chez des hommes vaccinés par voie digestive a conduit Combe en 1911, Bruce, Leishmann et Wright en 1913, Trémolières, Loew et Maillard en 1915 à nier la possibilité d'aboutir à l'immunisation par ce moyen.

Par contre, nombreuses sont les affirmations qui

établisent que l'état du sérum est très nettement influencé.

Dans la vaccination contre la typhoïde et les paratyphoïdes, Courmont et Rochaix ont remarqué une mononucléose consécutive, ainsi qu'une action spécifique du sérum des animaux traités, du double point de vue antitoxique et anti-microbien.

De son côté, Besredka a mis en évidence la présence d'anticorps dans le sang des lapins immunisés vis-à-vis du bacille de Shiga, mais en notant qu'ils disparaissent rapidement sans pour cela influencer aucunement l'état d'immunité.

Bien d'autres encore ont observé des faits analogues : Klemperer, Wakulenko, en ce qui concerne le choléra, Fornario, au sujet de la peste. Ce dernier a constaté sur des rats, des lapins, des cobayes, l'apparition d'anticorps décelés par la déviation du complément, de même qu'un indice opsonique plus élevé que chez les animaux témoins.

Le lapin qui ingère du vaccin jennérien, d'après les constatations de Teissier, Duvoir et Gastinel, forme des anticorps capables de neutraliser l'activité de vaccin auquel est mélangé leur sérum. Inoculé, ce vaccin n'est plus susceptible de provoquer, chez un animal neuf, une éruption semblable à celle qui est produite sur le même témoin sous l'action de vaccin pur.

Les différents travaux qui ont été entrepris sur la question de la vaccination par voie digestive s'étaient surtout attachés à en démontrer la possibilité, beaucoup plus qu'à en élucider le mécanisme intime.

Les études poursuivies pendant plusieurs années par Besredka, sur le lapin et la souris, ont, depuis la guerre, éclairé d'une lueur nouvelle l'obscur problème de l'immunité réalisée par cette voie.

Au cours de ces essais, qui ont porté sur le bacille de Shiga et le bacille paratyphique B, Besredka a constaté que la souris s'immunise aisément par la simple ingestion de bacilles paratyphiques vivants, sans autre précaution, tandis qu'il n'a pu, tout d'abord, obtenir aucun résultat positif chez le lapin. Ce n'est qu'en administrant de la bile, peu de jours avant l'ingestion de cultures vaccinales, qu'il est parvenu à immuniser activement ce dernier.

La muqueuse intestinale du lapin est, en effet, normalement imperméable au bacille paratyphique et l'organisme ne se trouvant pas dans la nécessité de se défendre, aucune immunité active ne s'établit. Si au contraire un traumatisme léger, tel que la desquamation épithéliale provoquée par la bile, favorise la pénétration de l'antigène dans la paroi intestinale, l'immunisation s'obtient aisément.

On constate alors que le sérum de l'animal est préventif pour d'autres animaux. La plus grande quantité d'anticorps s'observe trois semaines après la vaccination.

Ce pouvoir préventif ne se maintient d'ailleurs pas, et, progressivement, les anticorps disparaissent du sérum. Mais l'immunité ainsi acquise persiste cependant, et continue à manifester son action protectrice, car l'inoculation d'une dose mortelle de virus ne tue pas l'animal vacciné. Si ce dernier ingère ultérieurement de nouvelles doses de vaccin, les anticorps ne reparaitront plus : ils ne se révèlent qu'après la première vaccination.

« Nous concevons donc parfaitement, dit Besredka, un animal activement et solidement immunisé, ne possédant pas trace d'anticorps dans ses veines. Rappelons qu'en microbiologie, c'est l'opinion inverse qui prévaut. Non seulement on ne sait pas dissocier

l'immunité et les anticorps, mais on va jusqu'à chercher dans les agglutinines et les sensibilisatrices la mesure de l'immunité. Nous ne saurions trop nous élever contre cette conception, qui n'est pas seulement erronée dans bien des cas, mais en plus de nature à conduire à des erreurs regrettables... »

Il ressort, en outre, de ses expériences, que *la présence d'une grande quantité d'anticorps ne comporte pas nécessairement l'immunité*. La preuve en est manifestement fournie par la constatation que des animaux abondamment pourvus de ces éléments ne se trouvent pas *ipso facto* protégés contre une inoculation de virus.

Il n'y a donc pas, et ceci avait déjà été maintes fois établi par de nombreux auteurs, parallélisme entre l'existence des anticorps et l'état d'immunité : ils ne sont que les témoins de l'infection et des réactions qu'elle provoque de la part de l'organisme, non des agents permanents de défense.

L'immunisation effectuée par la voie buccale est, selon Besredka, de beaucoup supérieure à celle qui s'obtient par les injections sous-cutanées et qui n'est que passagère. Cette constatation a été faite par lui au cours des hostilités chez de nombreux mobilisés que les piqûres n'avaient pas protégés contre l'atteinte de la maladie.

L'immunité réalisée par le tube digestif, au contraire, se rapprochant du processus par lequel elle se produit spontanément, est en tout point comparable à celle qui confère la maladie elle-même et qui paraît acquise définitivement.

Elle s'établit si vite que les anticorps ne sauraient intervenir : leur production est en effet assez lente, pourtant dès le troisième jour un animal ainsi vac-

ciné se trouve à l'épreuve de l'inoculation d'une culture virulente à dose mortelle.

Au cours de leurs expériences sur la fièvre de Malte et la dysenterie, Nicolle et Conseil ont constaté l'immunisation des sujets traités, sans apparition d'anticorps dans leur sérum, confirmant ainsi les conclusions de Besredka.

Reprenant ses premiers essais, au moyen de bacilles tués, ce dernier est parvenu à obtenir les mêmes résultats favorables qu'avec des germes vivants, et, frappé des analogies qu'il avait remarquées entre la typhoïde du lapin et celle de l'homme, il a préconisé l'emploi chez celui-ci de ce procédé de vaccination, qui cause à l'organisme un minimum de violence tout en lui assurant une immunisation rapide, parfaite et prolongée.

A la suite de ces diverses investigations, Besredka a tenté de mettre en évidence les conséquences qui semblaient s'en dégager et le sens qui paraissait devoir leur être attribué.

Il a admis que l'épithélium intestinal se laisse franchir à la faveur de la desquamation, provoquée par l'administration de bile, au cours de la première tentative de vaccination ; celle-ci correspond à une pénétration des antigènes dans la paroi, d'où production d'anticorps et immunisation persistante.

Désormais de nouvelles doses de vaccin ultérieurement ingérés n'amèneront plus de modifications sériques, car la barrière intestinale est devenue par un processus d'immunisation locale infranchissable aux antigènes.

Ceux-ci ne seront donc plus susceptibles de pénétrer dans l'intimité des tissus, par suite l'organisme ne se trouve plus dans la nécessité de réagir et c'est la raison pour laquelle les revaccinations n'entraî-

nent aucune formation nouvelle d'anticorps — ce qui n'exclue pas une protection efficace et définitive, semble-t-il, de l'animal vacciné, comme peuvent le prouver les inoculations de contrôle.

Besredka propose de considérer une double barrière intestinale :

l'une, superficielle, formée par la muqueuse elle-même, normale et saine, c'est celle qui par son intégrité confère au lapin l'immunité naturelle, barrière qui ne cède qu'à la violence d'agents thérapeutiques tels que la bile, grâce à laquelle la pénétration de l'antigène est facilitée;

l'autre, profonde, constituée par une propriété, naturelle ou acquise, de certaines cellules de la paroi au contact de cet antigène, selon toute vraisemblance par les globules blancs des follicules clos.

D'un autre côté, Wassermann et Citron ont remarqué que les substances immunisantes se forment en plus grande quantité dans les tissus qui se trouvent directement influencés par la présence des microbes, quelle que soit d'ailleurs la région inoculée. Ce sont des réactions d'immunisation locale, et ce qui se produit au niveau de la paroi intestinale n'est qu'un cas particulier d'une règle beaucoup plus générale formulée par von Pirket à propos des phénomènes allergiques de la vaccine.

Les bactéries hôtes habituels de l'intestin, ont par un long contact avec la muqueuse provoqué une véritable immunité de celle-ci à leur égard. Les recherches de Cantacuzène et Riegler démontrent que les bacilles morveux tués, vis-à-vis desquels cet état n'existe pas, parviennent seuls à franchir l'obstacle qu'elle constitue alors que les microbes du milieu intestinal se trouvent arrêtés et emprisonnés par le filtre leucocytaire.

L'immunité serait ainsi une propriété locale de l'intestin, acquise sous l'action directe du vaccin, et aboutissant secondairement à l'immunité de l'organisme tout entier. Les agents pathogènes qui s'y introduisent par d'autres voies que le tube digestif, seraient emportés par le torrent circulatoire et se trouveraient détruits ou éliminés au niveau de la paroi intestinale. L'immunité générale ne serait donc que la conséquence immédiate de la précédente, sans que l'entrée en jeu des facteurs accessoires de la défense paraisse indispensable.

De ces recherches résulte donc : que l'action du vaccin par la voie digestive est parfaite et réelle, que les antigènes ne sont pas détruits par les sécrétions gastro-intestinales et qu'ils influencent le milieu humoral.

Ainsi est mise en évidence la possibilité d'immuniser l'organisme d'une façon permanente, sans production constante ou répétée d'anticorps, ce qui réfute les objections faites à cette méthode en ce qui concerne l'absence de ces éléments dans le sang des individus vaccinés.

Une conception nouvelle a été produite récemment par d'Hérelle. Elle ne prétend pas se substituer aux précédentes mais explique comment la guérison d'une affection intestinale, telle que la dysenterie bacillaire, survient dans certaines circonstances où l'organisme ne se défend pas spontanément d'une manière efficace, ainsi que les conditions dans lesquelles se réalise alors l'immunité.

De ces considérations est sortie une bactériothérapie par voie buccale d'un genre nouveau sans que l'on puisse cependant appliquer à ce procédé le terme de vaccination.

Un phénomène inexpliqué, la lyse transmissible

en série du bacille de Shiga, a conduit d'Hérelle à supposer l'existence d'un organisme microbien qu'il a dénommé *Bacteriophagum intestinale*.

Celui-ci, invisible par les procédés microscopiques habituels, parasite les autres microbes dont il ne se distingue biologiquement en aucune manière, si ce n'est son extrême petitesse et le fait que son milieu de culture est constitué par le corps même des saprophytes intestinaux.

Remarquablement prolifique, il anéantit promptement les microbes aux dépens desquels il se développe. Il assure ainsi, en cas d'infection intestinale, une rapide stérilisation de l'organisme dont il se révèle un auxiliaire d'une précieuse puissance.

Ce germe existe fréquemment dans l'intestin des animaux et de l'homme. Lorsqu'une espèce microbienne, jusque-là étrangère à ce milieu, vient à s'y implanter, le bactériophage s'adapte tout d'abord au terrain offert par le nouveau-venu, puis le fait disparaître, à moins que son adversaire ne résiste et ne s'immunise, tout comme le ferait un animal d'une organisation beaucoup plus élevée contre une infection déterminée. Ce cas est peu fréquent et, en pratique, il n'y a pas lieu d'envisager cette éventualité.

Le bactériophage se dissémine au dehors avec la même facilité que les autres microbes. En temps d'épidémie, une guérison une fois survenue, un grand nombre d'autres lui font suite par une véritable contagion de l'immunité, due à ce qu'une souche de bactériophage bien adaptée au germe incriminé, se répand et propage avec lui la guérison.

En exaltant artificiellement sa virulence à l'égard d'un microbe déterminé, il serait possible de lutter efficacement contre ce dernier et d'Hérelle a obtenu ce résultat en cultivant *in vitro* le bactériophage par

des passages successifs sur le germe qu'il s'agit de combattre. Ceci réalisé il suffit de l'introduire dans l'organisme soit par voie buccale soit aussi par injections sous-cutanées.

L'application de ce traitement a été effectuée dans plusieurs cas de dysenterie bacillaire, chez des enfants. Les résultats enregistrés sont des plus satisfaisants : l'état général s'améliore avec rapidité et la guérison survient sans tarder, précédée par l'arrêt, souvent brusque, de la diarrhée.

Cependant, à côté de l'immunité conférée par la présence de bactériophage et qui ne réalise qu'une protection passive et indirecte, l'organisme conserve le pouvoir de s'immuniser activement par des procédés qui lui sont propres.

Mais cette protection active est tardive et ne s'établit pas assez vite pour être efficace en temps voulu. C'est alors que la puissante intervention du bactériophage en permet la lente élaboration.

De virulence variable à l'égard des hôtes habituels ou occasionnels de l'intestin, le bactériophage ne l'est pas toujours spontanément vis-à-vis d'un microbe quelconque. Il est nécessaire de recourir à une technique appropriée pour l'adapter au parasitisme de nouvelles espèces et d'Hérelle est parvenu à le rendre virulent contre le staphylocoque blanc entre autres et obtenir la lyse transmissible de ce dernier. Le même résultat a été constaté par Gratia.

Peut-on voir dans ce fait le début d'une thérapeutique nouvelle de la furonculose ? Il n'y aurait rien d'impossible à cela, car le bactériophage émigre fort bien à l'intérieur de l'organisme, à travers les parois intestinales, s'il y est sollicité par une affinité spé-

ciale, un tactisme particulier, tel que le serait son adaptation au staphylocoque.

Une bactériothérapie par voie digestive, basée sur des considérations toutes différentes encore des précédentes, a été proposée par Danysz. Ce procédé intéresse un groupe très étendu de maladies chroniques non contagieuses.

L'asthme, les états neurasthéniques, les troubles de la menstruation, des manifestations gastro-intestinales diverses : appendicite chronique, dyspepsies, entérites, diarrhée et constipation, ainsi que différentes dermatoses, telle que l'eczéma et l'urticaire, entre autres, sont justiciables de ce traitement.

Ces affections chroniques doivent être considérées, selon Danysz, comme l'indication d'un état d'hyper-sensibilité anaphylactique chronique, causée par un excès d'anticorps dans l'organisme.

La grande majorité, sinon la totalité, des antigènes qui provoquent la formation de ces anticorps, sont les microbes et les substances albuminoïdes d'origine alimentaire qui séjournent habituellement dans le tube digestif. Leur pénétration brusque dans l'organisme, à la faveur d'une défaillance quelconque de la muqueuse gastro-intestinale, produit les accidents les plus variés.

Il semble donc rationnel de traiter ces manifestations chroniques en neutralisant l'excès d'anticorps, origine de tous les troubles, par l'administration d'antigène provenant de la flore intestinale.

Les résultats pratiques sont incontestables et aussi constants avec les préparations hétérogènes polyvalentes qu'avec les préparations autogènes.

Ce n'est donc pas grâce à une action vaccinale

qu'intervient ce traitement si toutefois le mécanisme invoqué est bien celui qui se réalise.

Les bactériothérapies instituées par d'Hérelle et Danysz n'ont donc pas été mentionnées ici en tant qu'applications de vaccination spécifique par la voie digestive mais pour confirmer l'action thérapeutique des microbes ainsi administrés.

III

APPLICATION DE LA MÉTHODE A LA VACCINATION ANTI-STAPHYLOCOCCIQUE

Le staphylocoque doit être considéré comme un germe qui le plus souvent se cantonne, se localise.

Du fait même qu'il ne dissémine pas, résulte une quantité insuffisante d'antigène offerte à l'organisme pour que celui-ci réagisse largement et développe convenablement ses moyens de défense. Ceux-ci seront toujours trop peu effectifs pour interdire de nouvelles localisations du microbe et leur intervention se réduit à limiter l'extension des lésions qu'il suscite.

La muqueuse intestinale offre une surface très étendue à l'action répétée du vaccin administré fréquemment par la bouche, ce qui permet un contact prolongé de l'antigène en de nombreux points, par lesquels l'organisme est simultanément influencé. Cette circonstance rend possible une mobilisation rapide des éléments de la défense : leucocytes dont le rôle est prépondérant dans la lutte contre le staphylocoque, et anticorps, en quantité amplement suffisante pour enrayer d'une manière immédiate toute menace de localisation ultérieure. L'organisme traité n'assiste plus impuissant à la production de lésions nouvelles et ne se borne plus à les circonscrire.

L'immunité réalisée dans le cas particulier du staphylocoque ne paraît donc pas s'identifier exactement à l'immunité locale obtenue contre les infections intestinales : ici la protection de l'intestin est directement dévolue au tissu même qui est susceptible d'être attaqué, c'est-à-dire la muqueuse ; or cette immunité locale ne semble pas pouvoir intervenir contre le staphylocoque, puisque ce dernier dans la furonculose par exemple, se dissémine à la surface des téguments.

Vraisemblablement, l'immunité conférée en pareil cas résulte, au moins en partie, des modifications humorales, figurées ou non, consécutives à l'administration du vaccin, qui, de plus, procure par l'intermédiaire de la muqueuse, une protection toute supplémentaire contre le staphylocoque, sans avantage immédiat apparent pour le reste de l'organisme, puisque les réactions de défense ont lieu dans des régions très éloignées.

Cependant, il est possible que, parfois, l'immunité locale de l'intestin joue un rôle dans la lutte contre ce microbe, lorsqu'il semble provenir du tube digestif et s'en disséminer par voie sanguine, d'une façon en tout point comparable à ce que réalise le colibacille. Cette circonstance permettrait, en outre, d'expliquer l'influence de la levure de bière sur certaines furunculoses, par les modifications de l'état du milieu intestinal qu'elle est en mesure de provoquer, bien que cette thérapeutique ne soit pas spécifique.

Il faudrait, peut-être, envisager aussi l'action adjuvante des protéines ainsi introduites, sur la résistance des éléments cutanés aux attaques du staphylocoque.

Les premières tentatives de vaccination par voie

digestive contre le staphylocoque paraissent devoir être attribuées à Courmont et Rochaix.

Leur vaccin était constitué par des cultures en bouillon de staphylocoque pyogène doré, tuées à l'âge de sept à huit jours par un chauffage à $+ 70^{\circ}$ pendant quatre heures.

Additionné de quelques gouttes de laudanum et administré par le moyen d'une longue canule à des lapins, en trois lavements de 100 centimètres cubes chacun espacés à quatre jours d'intervalle, ce vaccin conférait une immunisation prolongée mais incomplète. En effet, au bout de quatre mois, une injection de culture virulente dans la veine marginale de l'oreille tuait tardivement les animaux vaccinés qui ne survivaient qu'un mois environ aux témoins.

L'action de leur vaccin se révélait donc manifeste bien qu'insuffisante.

La vaccination contre le staphylocoque a été reprise plus récemment par L. Fournier qui utilise la voie buccale, de même que dans la fièvre typhoïde.

Dans ce travail, le problème sera considéré d'une façon restreinte : c'est l'enfant, le nourrisson, que nous envisagerons dans l'application de la vaccination antistaphylococcique.

Le choix des préparations dont il sera fait usage, devra être guidé par la considération des avantages qu'elles sont susceptibles de procurer.

Le stock-vaccin, bien que moins spécifique à l'égard du germe qu'il s'agit de combattre, présente cependant une sérieuse supériorité sur l'auto-vaccin : il peut être immédiatement utilisé et permet d'agir sans entraîner la perte de temps que nécessite le délai de préparation du second. D'ailleurs, si

l'antigène est bien choisi et si la précaution a été prise d'établir un produit polyvalent, le stock-vaccin, remplit, le plus souvent, toutes les conditions d'activité qui peuvent être exigées de lui.

Technique de la préparation d'un vaccin buccal

La technique ne diffère guère de celle que l'on emploie pour la préparation antityphoïdique suivant la méthode de L. Fournier.

Repiquer sur tube de gélose des germes prélevés sur les lésions à staphylocoques, afin d'en réaliser l'isolement, constitue la première opération à effectuer.

Une émulsion de cette culture est obtenue ensuite, au moyen d'eau physiologique, émulsion qui sera utilisée à ensemercer des fioles de Roux.

La culture de ces fioles est de nouveau recueillie avec de l'eau distillée et tuée soit à l'aide d'une solution iodo-iodurée, selon le procédé de Ranque et Sénez, soit par la chaleur, d'après la technique de L. Fournier, c'est-à-dire en présence d'une température de $+105^{\circ}$, de une demi-heure à une heure.

Il est nécessaire de contrôler ensuite la stérilisation effectuée. Une vérification est faite en tube de gélose sur laquelle ne doit se développer aucune colonie.

Puis l'émulsion des fioles de Roux est répartie en flacons à raison d'une fiole par flacon, ce qui correspond à une dose quotidienne approximative de 0 gr. 20 à 0 gr. 25 de corps microbiens.

Le contenu des flacons est absorbé en une seule fois, de préférence le matin loin des repas. Par dilution dans une certaine quantité d'eau, qui séjourne

fort peu de temps dans l'estomac, l'évacuation rapide s'en trouve favorisée. De cette façon s'évite l'attaque du produit ingéré par les sécrétions gastriques : l'action de celles-ci est en raison inverse du carré du volume de liquide introduit dans l'estomac. Cette considération ne présente d'ailleurs qu'un intérêt secondaire puisqu'il est démontré que le pouvoir antigénique du vaccin n'est pas altéré par les sucs digestifs.

Le traitement comporte l'ingestion d'un flacon chaque jour, pendant une période de deux semaines environ. L'efficacité du vaccin est due en partie à son administration prolongée : l'erreur consiste précisément à l'interrompre prématurément.

Les enfants les plus jeunes n'absorberont que trois à quatre cuillerées de vaccin par jour, dose qui peut être, d'ailleurs, largement dépassée si la nécessité de le faire se présente.

Les résultats enregistrés dans les observations qui suivent ont été obtenus à l'aide des Immunizols n° 10 à staphylocoques (1).

Ce vaccin est présenté sous forme de comprimés. Les microbes utilisés dans leur préparation, après avoir été isolés et émulsionnés, sont agglomérés à du phosphate de soude et de chaux.

Les comprimés ainsi réalisés conservent leur activité plusieurs années. Une dizaine de ces comprimés correspond à une fiole de Roux et constitue la dose d'un jour de traitement pour un adulte.

Chez le nourrisson, il est préférable de procéder

1. Nous tenons ici à remercier très vivement M. Grémy qui a bien voulu mettre à notre disposition les quantités de vaccin nécessaires à notre expérimentation.

par étapes progressives, en administrant tout d'abord deux comprimés de vaccin. La dose quotidienne s'augmente de deux comprimés jusqu'à un total de dix qu'on ne dépasse guère.

Le traitement devra se prolonger une quinzaine de jours.

Il est indispensable de réduire en poudre les comprimés, dans de l'eau sucrée bouillie, les phosphates de chaux et de soude étant insolubles. Le vaccin est alors administré en dehors des tétées ou des prises alimentaires.

Les observations qui suivent, consignent les résultats qui ont été constatés.

OBSERVATIONS

Obs. I. — G. R..., âgé de 7 ans, entre aux Enfants-Malades, salle Damaschino, pour impétigo, le 4 septembre 1920.

L'enfant est né à terme, après un accouchement normal. Il a été nourri au sein jusqu'à dix-huit mois, a marché à un an et a eu sa première dent vers huit mois.

L'impétigo dure depuis trois mois : il est localisé aux jambes, au menton et à la tête.

A son entrée, on lui donne deux comprimés d'Immunizol n° 10, le lendemain 4, puis 6, puis 8, enfin 10 comprimés par jour pendant huit jours et on ne lui fait aucun autre traitement.

L'enfant sort de l'hôpital le 15 septembre complètement débarrassé de ses croûtes d'impétigo, sans en avoir eu d'autres poussées.

Obs. II. — Y. P..., âgée de 4 ans entre le 21 août 1920 aux Enfants-Malades, salle Gillette, pour impétigo du cuir chevelu et de la face.

Rien à signaler dans ses antécédents personnels ou héréditaires.

L'enfant présente de l'impétigo sur le menton, le nez, la tête avec un aspect eczémateux sur le cuir chevelu, le front, le cou.

Le 26 août, on lui donne six comprimés d'Immunizol n° 10.

Le 27 août, 8 comprimés.

Le 28 août, 10 comprimés.

Le traitement momentanément interrompu est repris le 4 septembre par 2 comprimés, puis 4, 6, 8, 10.

L'état de l'enfant s'améliore très vite ; l'eczéma disparaît, le poids augmente de 1 kilo en moins d'un mois.

Elle sort guérie le 16 septembre 1920.

Obs. III. — A. F..., 8 mois, est amenée aux Enfants-Malades, salle Gillette, le 28 août 1920, pour furonculose et diarrhée.

L'enfant est née à terme Elle a été nourrie au sein pendant trois mois, puis au biberon.

Elle a eu la coqueluche à cinq mois, suivie de rougeole. Depuis ce temps elle a de la diarrhée, maigrit et présente de la furonculose disséminée.

A son entrée on lui donne 10 comprimés par jour d'Immunizol n° 10.

On la fait sortir le 5 septembre, considérablement améliorée.

Obs. IV. — A. G..., 16 mois, entre aux Enfants-Malades, salle Gillette, le 19 août 1920, pour furonculose du cuir chevelu.

Le 25 août on lui donne 4 comprimés d'Immunizol n° 10, puis 6, 8 et 10.

Le 4 septembre, la tête est nettoyée, les croûtes sont tombées, les éléments en évolution s'améliorent.

Aucune poussée nouvelle n'est constatée et l'enfant sort guérie le 4 septembre.

Obs. V. — J... âgé de 10 mois, est traité à la Pouponnière de Levallois-Perret.

Il présente de l'ecthyma disséminé de la face, des membres et du corps. Certains éléments sont croûteux, d'autres ont un aspect furonculeux. Sans autre traitement on donne à l'enfant le 25 juillet 1921, 6 comprimés par jour d'Immunizol n° 10.

L'ecthyma ne s'étend pas et les éléments disséminés sur le corps se cicatrisent.

Le 11 août, l'ecthyma est localisé aux mains, aux avant-bras et un peu sur la face, mais l'enfant augmente de poids.

Le 15 août, l'état s'améliore de plus en plus.

Obs. VI. — M..., 7 mois, est soigné à la Pouponnière de Levallois-Perret.

L'enfant présente des furoncles sur la tête.

Sans aucun autre traitement, on donne à l'enfant le 25 juillet 1920, 4 comprimés par jour d'Immunizol n° 10.

Le 7 août, tous les éléments furonculoux sont cicatrisés : aucun furoncle nouveau ne s'est produit.

Obs. VII. — P. D..., 15 mois, est en traitement à la Pouponnière de Levallois-Perret.

Il est en bonne santé mais présente un ecthyma eczématisé forme facial à répétition, formant de grands placards sur les joues, le menton et autour du nez.

Le 25 juillet 1920, on lui donne 4 comprimés par jour d'Immunizol n° 10.

Le 7 août, la poussée est arrêtée.

Le 11 août, la face est débarrassée des croûtes et des ulcérations.

Obs. VIII. — J..., 7 mois, est soigné à la Pouponnière de Levallois-Perret.

L'enfant maigrit, a de la diarrhée verte et présente une furunculose disséminée du corps et de la tête : on constate, notamment, deux abcès du cuir chevelu gros comme un noyau de cerise. *Wassermann négatif.*

Le 25 juillet 1920, on ordonne 4 comprimés d'Immunizol n° 10 par jour puis 6.

Le 7 août, l'abcès du cuir chevelu est dur.

Le 9 août, l'abcès se ramollit puis diminue sans s'être ouvert.

Le 11 août, l'abcès est aplati et recouvert d'une croûte. Il existe encore un abcès furonculaire de la cuisse gauche.

Le 15 août, la furunculose est terminée, l'enfant augmente de poids.

Obs. IX. — C..., âgé de 19 mois, est traité à la Pouponnière de Levallois-Perret.

Il présente un ecthyma eczémateux de la lèvre supérieure et du nez.

Le 25 juillet 1920, on ordonne 4 comprimés d'Immunizol n° 10 par jour jusqu'au 7 août.

Le 11 août, la face est complètement nettoyée.

Obs. X. — R. T..., 30 mois, entre le 1^{er} septembre 1920 à l'asile de Médan.

Il a été atteint de broncho-pneumonie en mars et a été soigné aux Enfants-Malades.

A son arrivée on remarque que l'enfant est très amaigri, pâle, sans forces : il ne se tient pas sur ses jambes et à peine reste-t-il assis.

2 septembre. — Impétigo du cuir chevelu de la face et des pieds.

7 septembre. — L'impétigo tend à augmenter : on donne 5 comprimés d'Immunizol n° 10.

Le 11 septembre, l'impétigo s'est généralisé à tout le corps : on donne 5 comprimés.

21 septembre. — Aucune amélioration : on donne 10 comprimés.

28 septembre. — Fièvre, rien à l'auscultation.

1^{er} octobre. — L'impétigo n'est pas atténué : il est papuleux, et par endroits on le traite à l'eau d'Alibour en pansements.

On lui injecte 50 centimètres cubes de sérum artificiel.

10 octobre. — On suspend le sérum. L'éruption ne se modifie pas : on continue l'administration de comprimés de vaccin et on donne deux cuillerées à café d'Hémostyl.

18 octobre. — Aucune amélioration : on donne au nourrisson 20 comprimés d'immunizol par jour, 10 le matin, 10 le soir et on suspend l'Hémostyl.

5 novembre. — L'enfant est guéri : on ne lui donne plus que 10 comprimés.

9 novembre. — Cinq comprimés par jour.

13 novembre. — L'enfant est complètement guéri. On ne donne plus de vaccin.

31 novembre. — L'enfant va bien et se lève seul.

En résumé. — Il résulte donc de ces observations que :

la guérison des lésions cutanées est le plus souvent remarquablement rapide ;

l'amélioration de l'état général, déplorablement influencé par les déterminations infectieuses des téguments, se traduit par un relèvement du poids et la réapparition parallèle des forces des petits malades.

Les échecs qui peuvent survenir au cours du traitement, doivent être attribués, soit à l'insuffisance de la dose du vaccin, soit à une interruption trop précoce de son administration. Il suffit alors d'augmenter cette dose dans la première éventualité, de prolonger l'emploi du vaccin dans la seconde pour obtenir sans tarder l'effet recherché.

Deux des observations qui précèdent, permettent d'illustrer ces considérations :

L'observation III relève le cas d'un nourrisson sorti de l'hôpital incomplètement guéri, malgré une amélioration très nette. Il est nécessaire de remarquer que ce dernier s'est trouvé traité une semaine seulement : c'est là un trop court délai pour que le vaccin agisse convenablement, puisqu'une des conditions indispensables à son action complète réside précisément dans une administration prolongée, bien que parfois la guérison puisse se constater en un laps de temps assez réduit.

De l'observation X, il est légitime de conclure que la dose de vaccin a été manifestement trop faible tout d'abord, ce que confirme la rapide disparition des lésions aussitôt que cette dose s'est trouvée augmentée.

Les doses habituellement utilisées ne sont donc pas des limites au delà desquelles il soit interdit de s'aventurer. Bien au contraire, il sera toujours indiqué de prendre cette précaution chaque fois que l'amélioration semblera tarder à se produire.

Aucun inconvénient ne peut d'ailleurs en résulter, puisque l'un des principaux avantages du vaccin buccal est constitué par la possibilité de l'utiliser à fortes doses sans provoquer de shock, quelle que soit la résistance du sujet en cours de traitement : frêle nourrisson ou vieillard débile.

CONCLUSIONS

1° La vaccination par la voie buccale, non seulement est possible et démontrée, mais encore est *aussi active* que celle qui s'effectue suivant d'autres procédés.

Elle peut même être *plus efficace*, notamment en ce qui concerne la *fièvre typhoïde* : les essais de Besredka tendent à l'établir.

2° Cette thérapeutique est susceptible d'agir *aussi bien curativement, au cours de maladies en évolution, que préventivement*, ainsi que le confirment L. Fournier et Schwartz, à la suite de l'observation de 150 cas de fièvre typhoïde traités par ce moyen. Quelques affections chroniques également, telles que la *furunculose* et la *blennorragie*, sont heureusement influencées par le vaccin buccal.

3° *Aucune contre-indication* ne s'oppose à l'emploi à cette méthode de vaccinothérapie, du fait *qu'elle ne cause pas de violence à l'organisme et qu'elle ne provoque chez lui aucun shock*.

4° Le bénéfice de la vaccination peut être ainsi étendu au traitement de toutes les maladies où il est impossible d'administrer le vaccin par la voie hypodermique à cause des réactions brutales et des aggravations de l'état général ou local que ce procédé pourrait entraîner.

Il sera indiqué dès lors de l'appliquer :

Aux *débiles* et aux *adynamiques* ;

Aux *enfants* et aux *vieillards* ;

Aux *tuberculeux* ;

Aux *syphilitiques* ;

Aux *paludéens* ;

Aux *insuffisants organiques* : *cardiaques*, *hépatiques*, *rénaux*..

5° Les affections intestinales et celles dont le point de départ est l'intestin, sont tout d'abord justiciables de la vaccination par voie buccale : le vaccin est ainsi porté au foyer même de l'infection :

a) *choléra* (Metchnikoff, Klemperer) ;

b) *fièvre typhoïde* et *paratyphoïde* (Courmont et Rochaix, Lumière, Besredka, Fournier et Schwartz) ;

c) *dysenterie nostras* (Dopter, Besredka, Nicolle et Conseil) ;

d) *entérites* (Danysz) ;

e) *métastases colibacillaires* (Vincent).

6° Il est bien établi maintenant que la vaccination buccale est efficace dans les lésions à staphylocoques, notamment la *furunculose* et l'*impetigo* : nous avons connaissance des bons résultats obtenus par L. Fournier et Schwartz, bien que ces derniers n'aient rien publié à ce sujet.

7° Dans la furunculose de l'enfant et du nourrisson surtout, la vaccination par voie buccale se trouve particulièrement indiquée. La réaction provoquée par les injections sous-cutanées interdit formellement la pratique de celles-ci en dehors des sujets adultes, normaux et sains, qui seuls peuvent faire les frais de cette réaction.

8° Les observations qui précèdent permettent d'affirmer que l'efficacité de la vaccination par la

voie buccale dans la furonculose de l'enfant et du nourrisson est des plus réelles.

Les sujets traités ne subissent aucun shock susceptible de leur être préjudiciable.

Une double action favorable peut être relevée :

a) sur l'état local des téguments : l'extension des lésions qui s'éternisent est arrêtée, la réapparition d'éléments nouveaux est suspendue, la cicatrisation et la réparation en sont accélérées,

b) sur l'état général : la fièvre tombe si elle existe, le poids augmente et les forces reparaissent rapidement.

9° La vaccination par voie buccale présente l'avantage considérable, entre autres, de ne pas nécessiter la présence ni la surveillance attentive du médecin et de n'imposer aucune instrumentation particulière. Devant elle cesse l'opposition constante des parents du petit malade au traitement par les injections hypodermiques de vaccin.

10° Afin d'obtenir une vaccination convenable il sera indispensable, du moins en ce qui concerne la furonculose et quel que soit le mode de préparation du vaccin :

a) d'administrer des doses importantes : la quantité de vaccin qui correspond à la culture d'une fiole de Roux, par jour, pour un adulte.

Le vaccin sera pris le matin à jeun, de préférence, ou fractionné en petites doses au cours de la journée, loin des repas.

b) de procéder à un traitement d'une durée moyenne de deux semaines.

Il n'y a pour ainsi dire aucune limite de dose et il sera toujours indiqué d'augmenter celle-ci dans tous les cas où l'amélioration et la guérison semblent tarder à se produire. Cette façon de faire ne

comporte d'ailleurs aucun danger : le vaccin administré par la voie buccale reste toujours d'une innocuité parfaite, alors même qu'il est absorbé en grandes quantités.

Vu : le président de la thèse,
CHAUFFARD

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer.
le Recteur de l'Académie de Paris,
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Besredka.* — De la fièvre paratyphoïde B expérimentale. Du mécanisme de l'immunité dans la paratyphoïde B. De la vaccination par la voie buccale (C. R. Ac. Sc., 29 juillet 1918, t. 167, p. 212).
- De la vaccination contre la dysenterie par la voie buccale (C. R. Ac. Sc., 5 août 1918, t. 167, p. 242).
- Du mécanisme de l'infection dysentérique, de la vaccination contre la dysenterie par la voie buccale et de la nature de l'immunité anti-dysentérique (An. Inst. Past., mai 1919, p. 301).
- Mécanisme de l'infection typhique chez le lapin. Vaccination anti-typhique par la voie buccale (C. R. Ac. Sc., 30 juin 1919, t. 168, p. 1338).
- De la vaccination contre les états typhoïdes par la voie buccale (An. Inst. Past., décembre 1919, p. 882).
- Infection et immunisation par voie buccale contre la dysenterie et les états typhoïdes (Bull. Inst. Past., 29 février 1920, p. 121).
- Besredka et Bassèches.* — Des virus sensibilisés. Vaccination anti-paratyphique B. (An. Inst. Past., mai 1918, p. 193).
- Le Blaye.* — Soc. Méd. Hôp. Par., 4 février 1921.
- Bordet.* — Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses. Paris, 1920.
- Breton et Petit.* — Vaccination contre la diphtérie par voie gastrique et par voie rectale (C. R. Soc. Biol., 9 mai 1908, t. 64, p. 813).
- Bruce, Leishmann, Wright.* — Rapport du comité anti-typhoïdique. Londres, 1913.
- Brückner.* — Des essais d'immunisation par la bouche (Zeitschr. f. Im. u. exper. Ther., 9 janvier 1911, t. 8, p. 439).
- Calmette.* — Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire et mécanisme de l'infection tuberculeuse (An. Inst. Past., 1^{er} mém., oct. 1905, p. 601 ; 2^e mém., mai 1906, p. 353 ; 3^e mém., août 1906, p. 609).

- Calmette et Guérin.* — Contribution à l'étude de la vaccination des bovidés contre la tuberculose par les voies digestives (An. Inst. Past., juillet 1907, p. 525).
- Nouvelle contribution à l'étude de la vaccination des bovidés contre la tuberculose (An. Inst. Past., sept. 1908, p. 689).
- Recherches expérimentales sur la défense de l'organisme contre l'infection tuberculeuse (An. Inst. Past., sept. 1911, p. 625).
- Nouvelles recherches sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose et sur le sort des bacilles tuberculeux dans l'organisme des vaccinés (An. Inst. Past., février 1912, p. 162).
- Calmette, Guérin et Breton.* — Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale du cobaye, infection et essais de vaccination par la voie digestive (An. Inst. Past., juin 1907, p. 401).
- Calmette, Guérin, Vasteenberghe, Breton, Grysez, Sonnevill et Petit.* — Recherches expérimentales sur la tuberculose. Paris, 1907.
- Cantacuzène et Riegler.* — De la maladie toxique provoquée par l'injection intrastomacale des bacilles morveux tués (An. Inst. Past., mars 1907, p. 194).
- Combe.* — La vaccination antityphique (Rev. Hyg. et pol. san., 1911, p. 766).
- Courmont et Rochaix.* — L'immunisation par voie intestinale. Vaccination antityphique (C. R. Ac. Sc., 20 mars 1911, t. 152, p. 797).
- De l'immunisation antitoxique par la vaccination antityphique intestinale (C. R. Ac. Sc., 10 avril 1911, t. 152, p. 1027).
- La vaccination antityphique par la voie intestinale (Presse Méd., 3 juin 1911, p. 453).
- La vaccination contre l'infection pyocyannique par la voie intestinale (C. R. Ac. Sc., 10 juillet 1911, t. 153, p. 131).
- Essais négatifs d'immunisation anti-tuberculeuse par la voie intestinale (C. R. Ac. Sc., 7 août 1911, t. 153, p. 397).
- Immunisation contre l'infection éberthienne expérimentale par voie intestinale chez le lapin (Journ. Phys. et Path. gén., 15 nov. 1911, p. 942).
- De la durée de l'immunisation par voie intestinale contre l'infection éberthienne expérimentale du lapin (C. R. Ac. Sc., 27 nov. 1911, t. 153, p. 1087).
- Immunisation antityphique de l'homme par voie intestinale. Modifications spécifiques du sérum (C. R. Ac. Sc., 26 février 1912, t. 154, p. 611 et Journ. Phys. et Path. gén., mars 1912, p. 349).

- Essais de traitement de la fièvre typhoïde par des lavements de culture de bacilles d'Eberth tués par la chaleur (C. R. Soc. Méd. Hôp., 17 mai 1912, p. 602).
- Immunisation antityphique de l'homme par voie intestinale (C. R. Ac. Sc., 24 juin 1912, t. 154, p. 1829).
- De l'immunisation contre le staphylocoque pyogène par voie intestinale (C. R. Ac. Sc., 17 février 1913, t. 156, p. 572).
- Courmont Rochaix et Charlet.* — La vaccination antityphique par voie intestinale chez l'homme. Mononucléose consécutive (Rev. Méd., oct. 1911, p. 219).
- Danysz.* — Origine, évolution et traitement des maladies chroniques non contagieuses. Paris, 1920.
- Dopter.* — Vaccination antidysentérique expérimentale par les voies digestives (C. R. et Mém. Soc. Biol., 16 mai 1908, t. 64, p. 868).
- Vaccination préventive contre la dysenterie bacillaire. Ses bases expérimentales (An. Inst. Past., sept. 1909, p. 677).
- Dubarry.* — Document sur la vaccination antityphoïdique par la voie gastro-intestinale (C. R. Ac. Sc., 25 mai 1915, t. 160, p. 690).
- Duncan.* — Une nouvelle méthode de vaccinothérapie de prévention des infections (Med. Rec., 16 sept. 1911, t. 80, p. 567).
- Escherich.* — Contribution à l'étude de la méthode antiseptique de traitement des affections de l'estomac et de l'intestin, chez le nourrisson (Therapeutische Monatshefte, oct. 1887, p. 390).
- Fornario.* — Sur la vaccination contre la peste par le tube digestif. Voie gastrique et voie intestinale. (An. Inst. Past., avril 1908, p. 353).
- Vaccination contre la peste par la voie gastrique et la voie rectale (C. R. et Mém. Soc. Biol., 11 janvier 1908, t. 64, p. 24).
- Fournier et Schwartz.* — Vaccinothérapie dans la fièvre typhoïde par voie digestive (Bull. Méd., 27 mars 1920, p. 303).
- Froin.* — Hématolyse et hématogénèse. Bactériolyse et bactériogénèse. Paris, 1910.
- La vie et les maladies du sang. Paris, 1911.
- Gastinel.* — Des réactions d'infection et d'immunité dans la vaccine et la variole. Etude clinique et expérimentale. Thèse, Paris, 1913.
- Georgel.* — Vaccination et vaccinothérapie antityphiques par la voie gastro-intestinale. Thèse. Lyon, 1917.

- Girard.* — Sur l'immunisation par la voie gastro-intestinale et son application au traitement des infections typhoïdiques. Thèse. Paris, 1921.
- Gratia.* — L'autolyse transmissible du staphylocoque et l'action coagulante des cultures lysées (C. R. et Mém. Soc. Biol., 28 mai 1921, t. 85, p. 25).
- Hasterlick.* — C. R. Soc. et Un. Med. in Wien. klin. Woch., 24 fév. 1893, p. 167.
- Hérelle (d').* — Le Bactériophage. Son rôle dans l'immunité. Paris, 1921.
- Klemperer.* — Berl. klin. Woch., 1892.
- Korte.* — Une contribution à la connaissance de la paratyphoïde (Zeits. f. Hyg., 1903, p. 243).
- Lassablière et Richet.* — De la leucocytose après ingestion de toxine (C. R. et Mém. Soc. Biol., 11 mars 1911, t. 70, p. 380).
- Leucocytose digestive après ingestion de viande (cuite ou crue). (C. R. et Mém. Soc. Biol., 29 avril 1911, t. 70, p. 637).
- De la leucocytose dans le zomothérapie (Alimentation avec le jus de viande crue) (C. R. et Mém. Soc. Biol., 10 juin 1911, t. 70, p. 945).
- Lumière.* — La typho-vaccination par voie gastro-intestinale est-elle possible ? (Soc. Thérap., 13 janvier 1915, p. 40).
- La vaccination par la voie digestive (Soc. Thérap., 13 mai 1915, p. 129).
- C. R. Ac. Sc., 1^{er} déc. 1919.
- Lumière et Chevrotier.* — Sur la vaccination antityphique par voie intestinale (C. R. Ac. Sc., 19 janvier 1914, p. 197).
- Lumière et Vigne.* — Sur la bactériothérapie antigonococcique empruntant la voie intestinale (Soc. Thérap., 14 juin 1916, p. 112).
- Mauté.* — Que peut-on attendre actuellement de la vaccinothérapie dans ce traitement des colibacilluries ? (Presse Méd., 4 juin 1921, p. 443).
- Mercatelli.* — Sur la vaccination antipesteuse par la voie gastrique (Rifor. Med., 1902, p. 392).
- Metchnikoff.* — Recherches sur le choléra et les vibriens. Sur l'immunité et la réceptivité vis-à-vis du choléra intestinal (An. Inst. Past., 2^e mém. juillet 1893, p. 562, 3^e mém. août 1894, p. 1529).
- La vieillesse (Rev. Scient., 1904, vol. II, p. 103).
- Quelques remarques sur le lait aigri. Paris, 1905.
- Metchnikoff et Besredka.* — Recherches sur la fièvre typhoïde expérimentale (An. Inst. Past., mars 1911, p. 193).

- Molinéry.* — De la typho-vaccination par voie intestinale (Conc. Méd., avril 1915, p. 61).
- Nicolle et Conseil.* — C. R. Ac. Sc., 13 mars 1922.
- Nocard.* — Bull. Soc. Centr. Méd. Véter., 1894, p. 225 et 367 ; 1897, p. 781.
- Renault.* — Rec. Méd. Véter., 1851, p. 853.
- Richard.* — Du traitement de certaines affections chroniques par la bactériothérapie. Thèse Paris, 1919.
- Richet.* — Immunité, antianaphylaxie et leucocytose après ingestion (C. R. et Mém. Soc. Biol., 25 février 1911, t. LXX, p. 252).
- Savtchenko et Zabolotny.* — Essai d'immunisation de l'homme contre le choléra. Vrach, 1893, p. 572.
- Tanon.* — La vaccination anti-typhoïdique par la voie buccale (Rev. Méd. franç., nov. 1921).
- Tchitchkine.* — De l'influence de l'ingestion des bactéries et des produits bactériens sur les propriétés du sérum sanguin (An. Inst. Past., sept. 1904, p. 576).
- Essai d'immunisation par la voie digestive par la voie gastro-intestinale contre la toxine botulique (An. Inst. Past., juin 1905, p. 335).
- De l'action du streptocoque et de sa lysine introduits par voie buccale et de quelques questions qui s'y rattachent (An. Inst. Past., juin 1906, p. 499).
- Tessier, Duvoir et Gastinel.* — Vaccinations expérimentales non tégumentaires chez le lapin (C. R. et Mém. Soc. Biol., 13 juillet 1912, t. LXXIII, p. 133).
- Vaccinations expérimentales non tégumentaires chez le lapin, Voie sous-cutanée, voie endo-veineuse, voie péritonéale, voie digestive (Journ. Phys. et Path. gén., 5 sept. 1912).
- Tissier.* — Etude d'une variété d'infection intestinale chez le nourrisson (An. Inst. Past., mai 1905, p. 273).
- Trémolière, Loew et Maillard.* — Recherches sur la vaccination anti-typhoïdique par la voie digestive (Bull. Ac. Méd., 26 oct. 1915, t. LXXIV, p. 477).
- Vaillant.* — Note sur la vaccination anti typhoïdique par le vaccin billé Besredka. Essais pratiques dans quelques villages de la région dévastée du Pas-de-Calais (Rev. Hyg., janvier 1922, p. 98).
- Vallée.* — De la genèse des lésions pulmonaires dans la tuberculose (An. Inst. Past., oct. 1905, p. 619).
- Recherches sur l'immunisation antituberculeuse (An. Inst. Past., 1^{er} mém. août 1909, p. 585 ; 2^e mém., sept. 1909, p. 665).

Vincent. — Essai de traitement de la pyélonéphrite puerpérale par l'entéro-vaccin. Thèse Paris, 1921.

— Peut-on immuniser contre la fièvre typhoïde par la voie buccale ? (*Presse Méd.*, 1914, p. 683).

Wassermann et Citron. — L'immunité locale des tissus et son importance pratique (*Deut. med. Woch.*, 13 avril 1905, p. 573).

— Des lieux de production des substances immunisantes typhiques (*Zeitsch. f. Hyg.*, 19 mai 1905, p. 331).

Wolf. — Immunisation « per os » (*Munch. med. Woch.*, 11 février 1908, p. 270).

Yoshida. — Sur l'immunisation « per os » (*Arch. f. Hyg.*, 1909, t. LXIX, p. 21).



